

地中海贫血的流行病学和防控进展

柯海燕^{1,2}

1. 黄石市妇幼保健院（湖北理工学院附属妇幼保健院）医学检验科 湖北 黄石 435000

2. 出生缺陷防治黄石市重点实验室 湖北 黄石 435000

摘要：地中海贫血是严重危害人类身体健康，并能够造成残疾和死亡的一种单基因遗传性血液病之一。在全球范围内地中海贫血基因携带者至少有3.45亿人，是全世界分布最广累计人群最多的单基因遗传的疾病之一，被世界卫生组织称为危害人类健康的6种常见的疾病之一，中国也在地中海贫血高发人群之列。地中海贫血在中国、印度、泰国等发展中国家的防治工作仍面临的重大的挑战。地中海贫血的诊断主要依靠患者临床症状、血液学指标和基因型的检测结果综合判断。针对基因诊断存在不适用于人群普查的缺点，对于地中海贫血的防治有必要建立有效的地贫筛查指标和筛查的策略。

关键词：地中海贫血；流行病学；防控

1 地中海贫血的基本概念

最早在1925年由美国儿科医生Thomas B. Cooley首次报道，因此被称之为Cooley贫血。由于后期该病的早期报道提示大多数患者来自地中海地区的移民，然后又被命名为地中海贫血（thalassemia,简称地贫），并且一直沿用至今。

20世纪40-50年代，该病的遗传方式才有初步阐述，到20世纪50-60年代才找到真正致病机制，证明地中海贫血为珠蛋白肽链合成减少而引起的血液遗传代谢病，同时定义了 α 和 β 地中海贫血的概念。

地中海贫血是由 α 链和 β 链在合成过程中发生了基因突变或缺陷导致的各种小细胞性贫血，它是一种常染色体隐性遗传的血液病， α 地中海贫血基因簇定位在16号常染色体上，而 β 地中海贫血基因簇定位在11号常染色体。因为珠蛋白基因的突变，导致珠蛋白肽链合成不足，然后 α 和 β 珠蛋白出现比例不平衡，最终导致血红蛋白的合成出现缺陷，红细胞的寿命较正常时候缩短，红细胞的渗透脆性发生改变容易破裂从而引发溶血性贫血。根据缺失的珠蛋白肽链种类和缺乏程度来命名和分类，分为 α 地中海贫血（ α 珠蛋白链缺失）和 β 地中海贫血（ β 珠蛋白链缺失）^[1]。根据缺失的程度可分为完全无生成的 $\alpha 0$ 、 $\beta 0$ 地中海贫血和部分合成能力的 α -、 β -地中海贫血。根据疾病的严重程度地中海贫血可以分为轻、中和重型，轻型地中海贫血一般表现为基因携带者一般无临床表现不需要治疗，中重型地中海贫血者目前治疗上没有特别有效的控制手段，一般通过输血和去铁治疗来维持生命，且预后效果不好。

2 地中海贫血的流行病学及研究进展

多项研究和调查证实^[2]，地中海贫血并不局限在地

中海地区的移民，在地中海沿岸国家以外的热带和亚热带，比如东南亚、中东、印度次大陆和中国南方发病率都较高，这些地方也为地中海贫血高发地区。过去40年里世界著名血红蛋白病的研究团队一直致力于该病的研究并引领着该领域的基础研究，70年代后期由于分子遗传学的兴起，促进了人们对地中海贫血的认识， α 和 β 珠蛋白基因簇结构和染色体定位被发现。 α 和 β 地中海贫血是一种为单基因遗传的血液疾病，是世界上最早被阐明了分子基础的人类单基因病之一。美国华裔科学家简悦威首次通过DNA杂交对缺失型 α 地中海贫血进行产前诊断，开创了人类遗传代谢病分子诊断的新篇章，具有里程碑的意义，推动分子诊断在人类遗传代谢病的临床应用。近30年，快速发展的分子诊断技术和世界上地中海贫血高发地区各种族疾病突变谱的深入研究，利用产前基因诊断技术来选择性阻断重型地中海贫血胎儿出生，成为了分子医学领域最具代表性的应用成果。近15年以来，国内外在地中海贫血的发病机制和有效治疗方面取得了很大进步，主要为研制新型口服铁螯合剂和干细胞移植治疗地中海贫血。目前唯一可用于地中海贫血患者的治疗方法仍然是干细胞移植^[3]。

20世纪70年代末直到今天，地中海地区和一些欧美国家利用大规模人群筛查和产前诊断计划来降低当地人群重症患儿的出生率来提高人口质量，该实践不仅非常成功，并且取得了显著的社会效益。在国外尤其是地中海地区部分国家，例如意大利、塞浦路斯、希腊等先后在全国实施全国性的地中海贫血计划，成立专门的全国性管理机构，对地中海贫血的筛查管理工作专项管理，显著减少了地中海重症患儿的出生率，有的甚至达到了

重型地中海贫血患儿“零出生”的预防效果。

我国对地中海贫血的研究比国外晚了很多年，在20世纪70年代后期才起步。最典型的代表是曾溢滔在80年代中期主持完成的全国20个省市（自治区）90万人口的大规模血红蛋白病调查。该调查充分证实了中国南方地区是中国地中海贫血的高发地区，并为后期的研究和临床推广奠定了基础。曾溢滔、吴冠芸等利用分子病理学基础和产前诊断技术在1985年首次成功地对高风险家庭（曾经生育过重型地中海贫血患儿的家庭）进行产前诊断，之后将产前诊断的工作具体到β地中海贫血的产前诊断。利用产前诊断技术对α和β地中海贫血进行产前基因诊断是现代遗传技术应用于医学领域的最早应用之一。在我国地中海贫血各型的诊断标准在1987年11月制定，并将地中海贫血取名为“珠蛋白生成障碍性贫血”，但该名称在国际学术交流上不易被接受，故该词目前只有在中文期刊上出现，与“地中海贫血”并行存在。我国在20世纪90年代以来地中海贫血的主要研究为南方高发地区人群的流调和少见的基因突变型的发现以及分子诊断新技术的研发。中国自主研发的分子诊断技术基本上满足人群筛查和产前诊断需要，并与国际同步。基于医院水平的前瞻性地中海贫血预防模式研究1993年在国内率先开展，并随后被推广到多家医院。广东省珠海市于1998年在社区开展大规模的人群预防计划试点工作，而且获得了一些成功经验。台湾和香港特别行政区由于经济发展水平和技术资源先进优先与大陆地区，成立有相对完善的针对地中海贫血诊治的管理组织，大规模的地中海人群预防计划在20世纪80年代就开始了。广西南宁市在2005年起也在农村地区实施了地中海贫血群体预防计划。以上地区针对地中海贫血的预防计划获得了非常显著的成就。

地中海贫血在中国、印度、泰国等发展中国家的防治工作仍面临的重大的挑战。对于人口众多的中国，出生缺陷是在我们基本控制了人口数量之后又将面对的另一个人口健康问题的挑战。全世界很多国家对于地中海贫血的出生缺陷都很关注，地中海贫血基因的携带者全球估计有3.45亿人，而每年世界上20%出生缺陷的患儿在中国。尤其是广西、广东、海南等长江以南大部分省区是我国地中海贫血的流行区。地中海贫血是中国不可忽视的公共卫生问题，因此通过地中海贫血的预防来减少出生缺陷是提高这些地区人口质量的战略需求。中国各省级行政区当中广西地中海贫血的发生率最高。20%~25%的当地人群是地中海贫血基因携带者。一个家庭中重型地中海贫血新生儿发生率为1/55，即每55个家庭里面

有1个重型地贫。目前遗传病在国内外均没有有效的治疗方法，只能通过产前诊断避免重型地中海贫血患儿的出生，为公认的首选的地中海贫血预防措施。

我国从“十五计划”开始，不断加大包含出生缺陷以内的人口健康研究的科技投入，推进临床医学与预防医学相结合并不断发展，成功有效的降低了出生缺陷的新生儿的出生率。利用大规模人群的筛查和产前诊断技术来预防控制重大遗传疾病的医疗方案在我国仍处于初级起步阶段。

在我国除了曾溢滔院士在20世纪80年代主持的全国性的（近20个、省、市自治区）将近90万人口的地中海贫血的流行病学调查外，全国范围内近30年在未有大规模的地中海贫血调查，只有高发地区，例如广东、广西、云南等开展区域性的流行病学调查工作。湖北地区也只有八九十年代开展了部分血红蛋白病的研究调查。地中海贫血遗传咨询和产前诊断的缺乏将使基因的携带率始终维持在较高水平。湖北省卫生行政部门在2005年制定了新生儿疾病筛查工作实施方案和建立了全省新生儿疾病筛查网络；2010年实施PKU患儿省残联救助项目，免费为患儿提供低苯丙氨酸的奶粉，对患儿进行定期追踪、随访和指导；2013实施新生儿疾病筛查项目免费为农村户籍新生儿开展PKU、CH、新生儿听力筛查，并下发新农合报销相关文件对PKU患儿重大疾病提供保障；2016年将筛查项目由原来的二项增加到五项，新增了地中海贫血的筛查，建议逐步开展串联质谱技术筛查多种遗传代谢病。目前我省新生儿地中海贫血预防管理干预的模式主要是以县服务站为起点，乡镇服务站为枢纽，市妇幼保健院为新生儿地中海贫血的监督和管理者，并定期向省级计生行政部门上报管理工作的成果。

3 地中海贫血的预防与控制

《中国地中海贫血蓝皮书2015》于2016年正式发布。它不仅是我国第一部关于地中海贫血的蓝皮书，也是第一部专门针对单个病种（地中海贫血）的且由社会上的组织请专业的机构和行业多名专家在调查全国范围内地中海贫血流行病学调研后编写的蓝皮书。

目前国内国外针对地中海贫血都没有有效的治疗方法，并且由于轻型或静止型患者由于可无症状或轻度贫血，因而易被忽略，导致加重地贫的发病率，因此，在高发地区通过系统地对新生儿、婚前、孕前及产检人群进行地中海贫血筛查，控制地中海贫血重症患儿出生是防治重型地中海贫血的重要手段。

地中海贫血基因缺陷的新生儿体质差，存活率低，给患儿家庭和社会带来严重的经济负担和精神压力，不

符合我国的优生优育人口政策,在没有有效的治疗手段研究出来之前预防地中海贫血患儿出生的最有效途径为采用多种血液学检查项目的联合检测并利用基因诊断技术确诊地中海贫血,加强地中海贫血的遗传咨询和宣教,指导育龄人群婚配,对高危人群进行产前诊断[]。

4 地中海贫血实验室诊断和产前诊断流程

地中海贫血的实验室诊断方法主要为血液学方面的筛查和基因方面的诊断两大类。血液学检验能够正确的帮助临床医生判断地中海贫血类型,在地中海贫血和缺铁性贫血及其他小细胞性贫血的鉴别和诊断上具有重要意义,帮助临床医生制定针对性的贫血治疗方法和改善其临床症状的方案。Old^[4]的研究显示聚合酶链式技术在地中海贫血诊断中只有相当低的错误率,总体错误率为0.41%,有相当高的准确性。基因检测技术仍然是地中海贫血诊断的金标准,是以聚合酶链式反应(PCR)技术为基础的各种扩展的基因检测技术,能够准确的检测出突

变基因的类型和突变点位置^[5]。

常见的血液学检查项目为:血常规、血细胞形态、网织红细胞、红细胞渗透脆性实验、抗碱血红蛋白测定、血红蛋白电泳、高效液相层析法等。临床上应用最多的筛查项目为血常规和血红蛋白电泳的结合检测,同时部分地区还会联合红细胞渗透脆性实验、网织红细胞等其他检查方式多种筛查方法联合检测来提高异常血红蛋白的检出率,减少漏诊概率。

常见的基因检测技术为:qRT-PCR、Cap-PCR、PCR-RDB、Southern免疫印迹杂交、基因芯片、PMCA、HRM、DNA测序等。

各学者的研究发现血常规、毛细血管血红蛋白电泳、网织红细胞和基因检测在地中海贫血中应用广泛,且联合检测对地中海贫血的筛查、诊断、基因分型、表型分型和鉴别诊断上具有重要意义^[6-8]。地中海贫血携带者筛查和产前诊断流程如下图1:

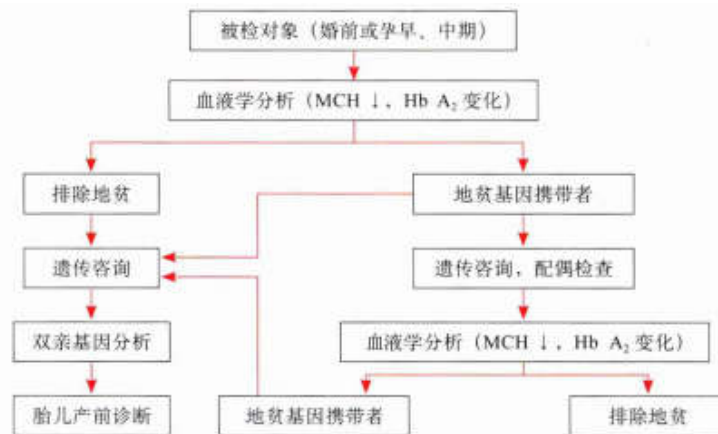


图1 地中海贫血携带者筛查和产前诊断流程

结语

地中海贫血的预防控制公共卫生教育是基础,专业的宣传教育是保障,血液学检查、基因诊断和超声诊断是疾病诊断的主要依靠,产前诊断是实现疾病的预防和控制最后屏障。筛查的最终目的不是发现疾病本身而是通过筛查发现有生育风险的人群,通过遗传咨询和技术服务指导这类人群婚配,防止重型地中海贫血患儿的出生,给家庭和社会带来负担,影响人口质量。地中海贫血目前国内外均没有经济有效的治疗方法,重型的地中海贫血是一种严重的能引起死亡的疾病,对人口质量和社会经济发展造成严重危害,目前世界上比较认可的首选方案为利用基因诊断技术和产前诊断技术淘汰受累胎儿^[9]。

参考文献

- [1]解清.中医护理用于脑梗塞恢复期患者的临床分析[J].糖尿病之友,2023(8):116-117.
- [2]张莉.早期中医护理干预对脑梗死患者认知及预后的影响[J].中国中医药现代远程教育,2022,20(08):144-146.
- [3]杨晓林.早期中医护理对脑梗死老年患者生活质量和满意度评价的影响研究[J].临床研究,2023,31(11):182-185.
- [4]徐争赢.对脑梗死患者应用中医护理技术的效果[J].名医,2023,(09):138-140.
- [5]罗艳,林华晶,黄艳琳.品管圈活动联合临床护理路径模式护理在脑梗塞恢复期患者中的应用价值探析[J].黑龙江中医药,2024,53(01):248-250.